

# **Fratture atipiche: Revisione casistica e algoritmo diagnostico - terapeutico.**

## **1. Riassunto**

## **2. Introduzione**

- a. Definizione di frattura atipica
- b. Epidemiologia
- c. Patogenesi
- d. Clinica e Diagnosi
- e. Trattamento chirurgico e Farmacologico

## **3. Materiali e Metodi**

**4. “Atipica periprotetica”**

**5. Risultati**

**6. Discussione**

**7. Conclusioni**

## Capitolo 1 : Riassunto

I Bifosfonati sono i farmaci più utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi sia per la prevenzione primaria delle fratture che per la prevenzione secondaria; inoltre trovano impiego sempre con maggiore frequenza anche nel trattamento di pazienti sottoposti ad interventi di protesizzazione, soprattutto di anca, al fine di migliorare l'integrazione osso-impianto protesico. Nonostante la loro comprovata efficacia nella riduzione del riassorbimento osseo con conseguente diminuzione del rischio fratturativo, presentano tra i loro effetti collaterali la possibile insorgenza di fratture atipiche di femore. Si tratta, come definite dalla Task Force dell'American Society for Bone and Mineral Research nell'ultimo aggiornamento del 2013, di fratture femorali "de novo" localizzate tra il piccolo trocantere prossimalmente e la linea intercondiloidea distalmente e che rispettano almeno 4 dei criteri maggiori ovvero: associazione a trauma minimo o atraumatiche; linea di frattura con origine dalla corticale laterale e decorso trasversale o obliquo nel propagarsi verso la corticale mediale; presenza di spike mediale nel caso di fratture complete mentre, se incomplete, interessamento della sola corticale laterale; scomposizione assente o minima; presenza di reazione periostale o endostale a livello della corticale laterale in corrispondenza del sito di frattura. Tra i criteri minori (ispessimento generalizzato della corticale diafisaria, sintomi prodromici mono o bilaterali, frattura completa o incompleta bilaterale e ritardo di consolidazione) che non

devono comunque essere necessariamente presenti, la Task Force ha rimosso la possibile associazione con farmaci quali i Bifosfonati (presente nella precedente definizione del 2010), non essendo ad oggi ancora stata dimostrata l'esistenza di un nesso di causalità diretto tra Bifosfonati e frattura atipica; tuttavia, dal momento che quando si verificano esse sono nella maggior parte dei casi associate all'uso di Bifosfonati, è sempre indicato indagare una possibile associazione di queste fratture con l'uso dei bifosfonati al fine di attuare un corretto schema di trattamento sia chirurgico che medico.

Sono stati descritti 8 casi di fratture atipiche di femore trattate c/o la Clinica di Ortopedia e Traumatologia II dell'Università di Pisa dal 2012 al 2016. Per ogni paziente è stato valutato il quadro clinico, con particolare riferimento all'anamnesi, ematologico e il quadro radiografico, oltre alle Rx standard, sono state sempre eseguite Rx del femore controlaterale. Ove indicato sono stati inoltre eseguiti approfondimenti diagnostici quali scintigrafia, Spect-Tc e RMN.

Inoltre è riportato un caso di frattura periprotetica insorta in paziente in terapia da circa 4 anni con Bifosfonati che, pur non rientrando nella definizione di fratture atipiche secondo la classificazione dell'ASBMR, mostra le caratteristiche radiografiche delle fratture atipiche. In quest'ultimo caso l'esame istologico intraoperatorio ha confermato la presenza di caratteristiche compatibili con quelle delle fratture atipiche. In Letteratura recentemente sono sempre più i casi descritti di protesi dolorose, fratture periprotetiche e fratture limitrofe a mezzi di sintesi che si verificano in pazienti in trattamento con Bifosfonati e che possono far ipotizzare un possibile ruolo, seppur non di primaria

importanza, di questi farmaci sull'insorgenza di suddette patologie facendo ipotizzare l'esistenza di una nuova entità patologica.

Per quanto concerne il trattamento, le pazienti sono state tutte trattate con un approccio associato chirurgico e medico e seguite con specifici follow up.

E' stato quindi infine estrapolato un algoritmo diagnostico-terapeutico al fine di ottimizzare sia la diagnosi che il trattamento delle fratture atipiche, essendo queste un'entità a se stante, con peculiari caratteristiche cliniche, radiografiche e di guarigione che le differenziano dalle "classiche" fratture traumatiche e/o da fragilità di femore.

## Capitolo 2 : Introduzione

### a. Definizione

Dal 2005 un numero crescente di segnalazioni ha descritto casi di fratture femorali localizzate distalmente al piccolo trocantere (sottotrocanteriche o diafisarie) in pazienti in terapia con bifosfonati (1), farmaci molto usati nella terapia dell'osteoporosi specialmente in pazienti trattati con corticosteroidi (2;3).

Queste fratture sono state denominate da Lenart e colleghi "atipiche" in relazione alla loro localizzazione distale rispetto al piccolo trocantere (sottotrocanteriche o diafisarie) e da altre caratteristiche, che le distinguono dalle tipiche fratture femorali dei pazienti anziani osteoporotici (4).

La segnalazione di questi casi di fratture atipiche ha suscitato nella comunità scientifica largo interesse tanto che, per la prima volta nel 2010, l'ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) ha nominato una Task Force internazionale e multidisciplinare nel tentativo di fare chiarezza su questa entità patologica (5).

La Task force, composta da 28 esperti in discipline diverse, ha provveduto ad una revisione della letteratura da gennaio 1990 ad aprile 2010, focalizzando alcuni punti essenziali. La Task Force per identificare oggettivamente la fratture atipiche ha codificato una lista di criteri maggiori e di criteri minori a cui fare riferimento, distinguendo inoltre fra fratture complete e fratture incomplete.

Secondo la prima definizione della Task Force, per essere definita atipica una frattura doveva rispettare tutti i criteri maggiori, mentre la presenza o meno dei criteri minori non era dirimente.

I cinque **criteri maggiori** erano i seguenti:

- frattura localizzata a livello del femore, da appena sotto il piccolo trocantere a poco al di sopra della linea sovracondiloidea
- trauma assente o minimo (per esempio caduta da un'altezza pari o inferiore alla posizione eretta)
- origine della linea di frattura dalla corticale laterale
- linea di frattura con orientamento trasversale o obliqua corta
- nessuna evidenza di frammentazione (non comminuta)
- presentazione come frattura completa che si estende dalla corticale laterale a quella mediale eventualmente con spike mediale, oppure una frattura incompleta che coinvolge solo la corticale laterale

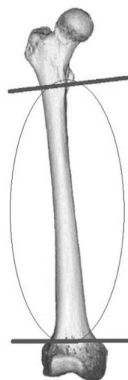
I **criteri minori** invece erano i successivi:

- presenza di una reazione periostale localizzata della corticale laterale (beaking o flaring)
- incremento generalizzato dello spessore della corticale diafisaria laterale e mediale
- sintomi prodromici come dolore sordo o fastidioso all'inguine o alla coscia.

- possibile bilateralateralità dei suddetti criteri
- possibile ritardo e difficoltà nel consolidamento
- presenza di altre comorbidità (come carenza di vitamina D, ipofosfatasia e artrite reumatoide)
- associazione con assunzione di farmaci come bifosfonati, glucocorticoidi e inibitori di pompa protonica.

Dalla definizione sono specificamente escluse le fratture del femore prossimale con estensione della linea di frattura oltre il piccolo trocantere, le fratture sottotrocanteriche/diafisarie in pazienti con lesione neoplastica primitiva o secondaria e le fratture peri-protetiche.

Nel 2012 la stessa Task Force ha aggiornato i dati riguardanti l'epidemiologia, patogenesi e trattamento ed in base a questi è stata pubblicata una nuova definizione nel 2013 che descrive le fratture atipiche come fratture femorali localizzate tra il piccolo trocantere prossimalmente e la linea intercondiloidea distalmente (Figura n.1) e che



*Figura n.1: Localizzazione delle fratture atipiche femorali.*



presentino necessariamente almeno 4 dei criteri maggiori ovvero: associazione a trauma minimo o atraumatiche; linea di frattura con origine dalla corticale laterale e decorso trasversale o obliquo nel propagarsi verso la corticale mediale; presenza di spike mediale nel caso in cui siano fratture complete mentre se incomplete dovevano interessare la sola corticale laterale; scomposizione assente o minima; reazione periostale o endostale a livello della corticale laterale in corrispondenza del sito di frattura.

Tra i criteri minori, che non devono essere necessariamente presenti, troviamo ispessimento generalizzato della corticale diafisaria, sintomi prodromici mono o bilaterali, frattura completa o incompleta bilaterale e ritardo di consolidazione. La Task Force ha rimosso la possibile associazione con farmaci quali i Bifosfonati. (6) (Tabella n 1.)

<b>Criteri maggiori</b>	<b>Criteri minori</b>
La frattura deve avvenire in assenza di trauma o per trauma inefficiente	Incremento generalizzato dello spessore corticale della dialisi femorale
La rima di frattura deve prendere origine dalla corticale laterale e svilupparsi trasversalmente per poi eventualmente obliquarsi lungo il suo decorso	Sintomi prodromici unilaterali o bilaterali come dolore sordo a livello inguinale o della coscia
Le fratture complete si estendono alle due corticali e possono presentare una spica mediale, le fratture incomplete interessano solo la corticale laterale	Presenza di frattura bilaterale della dialisi femorale sia completa che incompleta
La frattura non deve essere comminuta o solo minimamente comminuta	Ritardo di consolidazione
Nel sito di frattura vi deve essere un ispessimento della corticale laterale svasato o a becco	

**Tabella n. 1.** *Frattura atipica del femore: criteri maggiori e minori (Tratta da: Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM (2014) Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the ASBMR.*

Dalla definizione di fratture atipiche sono specificamente escluse quelle del femore prossimale con estensione della linea di frattura oltre il piccolo trocantere, le fratture sottotrocanteriche/diafisarie in pazienti con lesione neoplastica primitiva o secondaria, le fratture peri-protesiche.

Attualmente quindi per la definizione di un caso di frattura atipica è necessaria la presenza di tutti i criteri maggiori, mentre nessuno dei criteri minori, incluso l'uso di bisfosfonati, è indispensabile.

## Epidemiologia

L'epidemiologia di queste fratture non è facile da definire poiché è una patologia misconosciuta e quindi spesso sotto-diagnosticata.

I dati epidemiologici relativi alle fratture atipiche sono scarsi e per lo più derivanti da studi retrospettivi o analisi post-hoc dei trial internazionali multicentrici, randomizzati e controllati (7;8). Come sostiene Giusti (1), il limite principale di questi studi deriva dal fatto che in molti casi gli Autori non avevano la possibilità di accedere alle radiografie e verificare le caratteristiche radiologiche (ad es. linea di frattura corta, assenza di comminuzione) che distinguono le fratture sottotrocanteriche diafisarie atipiche da quelle tipiche dei pazienti anziani osteoporotici (7;8;9). Bisogna sottolineare, infatti, che le caratteristiche radiologiche sono fondamentali per poter definire questo tipo di fratture, come anche è stato stabilito dalla Task Force dell' ASBMR (2). Quindi, in assenza di un codice ICD9 specifico per le fratture atipiche, in molti degli studi osservazionali condotti su grandi database, queste fratture non erano differenziabili da quelle tipiche e non era pertanto definibile la loro reale prevalenza, incidenza ed eventuale associazione con l'uso dei bifosfonati (7;9).

Una revisione radiografica di 906 casi di frattura di femore di Giusti et al. definisce l'incidenza delle fratture atipiche dell'1,1% rispetto a tutte le fratture di femore; l'incidenza sale fino al 10,4% se riferita alle sole fratture sottotrocanteriche e diafisarie (10,11).

Sempre secondo Giusti i pochi studi, in cui la revisione sistematica delle radiografie ha permesso di aggiudicare la natura atipica o meno delle fratture sottotrocanteriche/diafisarie, hanno chiarito due aspetti fondamentali relativi alle fratture atipiche (4;12;13) :

- I pazienti con frattura atipica sono più frequentemente in terapia con bifosfonati rispetto ai pazienti con frattura osteoporotica sottotrocanterica/diafisaria tipica; tuttavia le fratture femorali con caratteristiche di atipia possono avvenire anche in pazienti che non hanno mai assunto bifosfonati.
- Le fratture atipiche sono rare in termini di incidenza e prevalenza nella popolazione generale e/o trattata con bifosfonati. (Tabella n.2)

REFERENZA	Pazienti con frattura atipica	Pazienti con Frattura non atipica	OR (IC 95%)
Lenart BA et al 2009 (9)	77%(10/13)	18% (5/28)	15.3(3.1-76.9)
Schilcher J et al 2011 (11)	78% (46/59)	10% (26/263)	33. (14.3-77.8)
Giusti A et al 2011 (12)	40%(4/10)	4%(2/53)	17.0(2.6-113.3)
Girgis CM et al 2010 (13)	85%(17/20)	2%(3/132)	NR

**Tabella n.2:** Prevalenza di consumo di Bifosfonati (al momento della frattura) in pazienti con frattura sottotrocanterica o diafisaria atipica e non atipica. NOTE: La prevalenza è espressa come percentuale di pazienti in terapia con bifosfonati. Tra parentesi è riportato il numero assoluto di pazienti in terapia con

*bifosfonati/il numero totale di pazienti con frattura atipica o non atipica. Le odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono quelli riportati dagli Autori.*

La stessa Task Force nel suo primo lavoro stima un'incidenza delle fratture atipiche che varia tra il 17 ed il 29% di tutte le fratture sottotrocanteriche e diafisarie di femore. (14,15) Dal lavoro della Task Force emerge inoltre che in un numero significativo di pazienti è presente associazione tra frattura atipica ed assunzione di Bifosfonati. (16,17.) Tuttavia ad oggi non è ancora stata stabilita con certezza l'esistenza di un nesso causale tra questi, tanto che la stessa Task Force, rispetto alla prima definizione del 2010, ha rimosso l'associazione con Bifosfonati dai criteri minori.

Due studi condotti su ampie casistiche, svolti rispettivamente da Schilcher e collaboratori e Girgis e collaboratori, hanno stimato un'incidenza di fratture atipiche in pazienti in trattamento con bifosfonati compresa tra 3 e 10 casi su 10000 pazienti/anno (12;18). Tali dati fanno riferimento principalmente a due bifosfonati orali, alendronato e risedronato, che sono i farmaci di questa classe presenti sul mercato da più tempo e quindi più diffusi. Gli stessi studi hanno inoltre calcolato che l'incidenza delle fratture sottotrocanteriche e diafisarie atipiche nella popolazione generale (non trattata con bifosfonati) è di circa 0,1-0,2 casi per 10000 persone /anno. Se si considera la popolazione generale di età superiore a 65 anni questo valore d'incidenza sale a 1,6 casi per 10000 persone/anno (18).

Nel complesso, le fratture atipiche (associate o meno all'uso di bifosfonati), come sostengono Giusti e collaboratori, rappresentano circa l'1% di tutte le fratture di femore (19). Se si considerano le fratture atipiche in pazienti che stanno assumendo bifosfonati

la percentuale scende allo 0,4%. Ciò significa che circa la metà delle fratture sottotrocanteriche e diafisarie atipiche avviene in pazienti mai sottoposti ai bifosfonati (19).

Nello studio di Shilcher e collaboratori, oltre ad indagare l'incidenza di fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie atipiche, gli Autori hanno anche valutato il rischio di frattura atipica in funzione della durata della terapia con bifosfonati, per poter stabilire se e come tale rischio si riduca nel tempo dopo la sospensione del trattamento. Quindi la relazione tra fratture sottotrocanteriche e diafisarie atipiche e l'uso di bifosfonati appare ormai chiaro e risulta anche evidente come il rischio aumenti e diventi rilevante in relazione alla durata della terapia; altro dato importante, che suddetto rischio si riduce significativamente già dopo un anno dalla sospensione della terapia (1).

Inoltre in Letteratura c'è accordo unanime nel sottolineare che il rischio assoluto di sviluppare una frattura atipica per un paziente in trattamento con Bifosfonati rimane estremamente basso e non superato dalla comprovata efficacia dei Bifosfonati nella riduzione del rischio fratturativo soprattutto vertebrale e femorale.(20) Anche l'assunzione di cortisone si è rivelata essere associata con un incremento del rischio di sviluppare fratture atipiche. Dalla prima analisi della Task Force su 300 pazienti il 34% assumeva cortisone. (10)

### c. Patogenesi

La patogenesi delle fratture atipiche non è stata ad oggi chiarita con esattezza, ma l'ipotesi più accreditata è che si tratti di **fratture da stress** (21), associata ad un prolungata soppressione del turn over osseo che conduca ad un accumulo di microfratture (6), (Tabella n. 3).

- Alterazioni del normale pattern di cross-linking del collagene
- Variazione nella maturazione dei cross-link formati dai processi enzimatici
- Accumulo di AGEs
- Accumulo di microfratture
- Aumento della mineralizzazione
- Riduzione dell'eterogeneità della mineralizzazione
- Variazione nel tasso di turnover osseo
- Ridotta vascolarizzazione ed effetti antiangiogenici

*Tabella n. 3: Possibili meccanismi patogenetici associati a fratture femorali atipiche (Tratta da: Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM (2014) Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the ASBMR).*

Nel 2010 la Task Force nominata dall'ASBMR ha suggerito alcuni possibili meccanismi patogenetici responsabili delle fratture atipiche (5). Uno di questi descrive come potenziali cause **l'uso prolungato dei bifosfonati**. Infatti i bifosfonati, riducendo

e quasi sopprimendo il rimodellamento osseo, prevengono il deterioramento della microarchitettura, incrementano la densità ossea, la resistenza e la mineralizzazione e aumentano i cross-link nel collagene maturo a vantaggio di forza e resistenza (22;23). Questa soppressione, anche se non sembra avere un'influenza negativa sulla formazione del callo sia periostale che endostale, potrebbe invece avere un'azione inibente il rimodellamento intracorticale (21,24). Allo stesso tempo però, favoriscono l'accumulo di microdamage, che sono alla base del fisiologico rimodellamento osseo, (25;26) e aumentano la formazione di AGE (Advanced Glycation End-product), che rendono più fragile il tessuto, riducendo quindi la sua capacità di assorbimento degli urti (27;28;29), caratteristica molto rilevante in caso di caduta. La riduzione del rimodellamento modifica anche la BMDD (Bone Mineralization Density Distribution) che è una misura del grado di eterogeneità e mineralizzazione del tessuto osseo e quindi il tessuto, più omogeneo, sarà meno efficiente nel rallentare o bloccare i crack iniziali nella matrice ossea, permettendo loro di crescere più rapidamente fino alla dimensione critica e alla possibile frattura (30;31). La riparazione dell'osso intracorticale, inoltre risulta compromessa senza che sia impedita la formazione del callo osseo (32) il quale, pur formandosi, non si trasforma in osso maturo ma tende ad evolvere verso una frattura completa.

E' anche ipotizzato, soprattutto sulla base della possibile bilateralità delle fratture atipiche che si verifica nel 28% dei casi, che anche la geometria dell'arto inferiore affetto possa avere un ruolo nel predisporre all'insorgenza di suddette fratture (33).



Infine, la riduzione dell'angiogenesi indotta dai bifosfonati contribuirebbe a ritardare la guarigione delle fratture una volta verificatesi (34).

Bisogna anche sottolineare che sono state rilevate fratture sottotrocanteriche e diafisarie atipiche in pazienti mai esposti ai bifosfonati, in cui sono state identificate come possibili cause alcune condizioni patologiche tra cui **ipovitaminosi D, ipofosfatasi familiare e artrite reumatoide** (35;36) o altre terapie farmacologiche tra cui **inibitori di pompa protonica e glucocorticoidi** (37-38). Ciò significa che, sebbene i bifosfonati (39;40) svolgano un ruolo prioritario, essi possono non essere l'unico fattore di rischio coinvolto nella patogenesi di queste fratture.

L'ipofosfatasi familiare che è correlata, secondo alcuni Autori, all'insorgenza di fratture atipiche, è una patologia compresa fra le "malattie rare". E' dovuta alle mutazioni del gene della fosfatasi alcalina ossea/epatica/renale (ALPL), che codifica per la fosfatasi alcalina tessuto-non specifica. La diagnosi si basa sulle analisi di laboratorio e sul sequenziamento del DNA del gene ALPL. L'attività della fosfatasi alcalina sierica è ridotta in modo significativo, mentre sono elevate le fosfoetanamine nelle urine.

Le caratteristiche radiologiche che distinguono le fratture femorali atipiche da quelle tipiche dei pazienti anziani osteoporotici erano già note da lungo tempo in Letteratura, proprio grazie a pazienti affetti da queste particolari malattie metaboliche ossee, come l'ipofosfatasi e l'ipofosfatemia legata al cromosoma X (1,5).

Nieves e collaboratori nel 2010 avevano evidenziato l'esistenza di una sottopopolazione di pazienti più sensibile all'effetto antiriassorbitivo dei bifosfonati. Questi, a seguito di

una più o meno prolungata esposizione a tali farmaci, potrebbero sviluppare più facilmente fratture atipiche (41): questa sensibilità secondo gli autori deriverebbe da fattori intrinseci del paziente come la presenza di osteoclasti intrinsecamente vulnerabili, la ridotta capacità osteo-formativa presente già prima dell'uso dei bifosfonati o da fattori esterni, soprattutto farmacologici, come l'uso di glucocorticoidi e inibitori di pompa protonica o da fattori patologici come artrite reumatoide e ipovitaminosi D (42;43). Considerando che sicuramente esistono alcuni fattori bifosfonati-indipendenti correlati all'instaurarsi di fratture sottotrocanteriche e diafisarie atipiche si stanno svolgendo numerosi studi proprio per capire quali possano essere questi fattori di rischio. Nel 2013 Franceschetti e collaboratori (44) hanno valutato le caratteristiche cliniche ed ormonali di pazienti con fratture atipiche, con lo scopo di determinare quali possano essere questi fattori di rischio. Il loro studio comprendeva 11 donne con fratture Atipiche di femore e 58 donne con fratture Tipiche di femore ammesse al loro reparto per intervento chirurgico tra il gennaio 2008 e dicembre 2011. Tutte le pazienti con fratture Atipiche (100%) facevano terapia con bisfosfonati dai 6 ai 13 anni, mentre il 36.2%( $p < 0.0001$ ) delle pazienti con frattura tipica avevano fatto bifosfonati per un breve periodo (TFF  $6,1 \pm 1,8$  anni versus AFF  $8,6 \pm 1,9$  anni ,  $p < 0.0001$ ). Una maggiore prevalenza di ipocalcemia è stata osservata nelle pazienti con fratture Atipiche paragonata a quella nelle pazienti con fratture Tipiche ( $P < 0.02$ ), con livelli del calcio corretto significativamente più bassi ( $p < 0.05$ ) in quelle con fratture atipiche. In queste ultime è stata però rilevata una ridotta prevalenza di elevati livelli di paratormone ( $p < 0.05$ ). Gli Autori non hanno invece rilevato significative differenze nei

livelli di vitamina D nei due gruppi. Nelle pazienti con fratture Atipiche sono state rilevate età più giovane ( $p<0.004$ ), più alto BMI ( $>30$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.03$ ) e più giovane età menopausale ( $p<0.05$ ). Al momento della frattura, la prevalenza di osteopenia/osteoporosi e i livelli dei marcatori di turnover osseo erano significativamente bassi ( $p<0.01$ ) nei pazienti con fratture Atipiche se paragonati a quelli dell'altro gruppo. In questo studio è stato infine confermato che ipocalcemia, obesità e una più giovane età ( $<70$  anni) sono fattori di rischio indipendenti dall'assunzione dei bifosfonati per le fratture Atipiche, mentre livelli di paratormone elevati sono il fattore protettivo indipendente predominante ( $p<0.004$ ).

In conclusione, i dati di Franceschetti et coll. hanno indicato che le caratteristiche cliniche, come **menopausa precoce** (45) e **una più giovane età** ( $<70$  anni) e metaboliche come **ipocalcemia** e **obesità** possono favorire lo sviluppo delle fratture Atipiche soprattutto in pazienti trattati con bifosfonati (46). Hanno identificato inoltre che l'ipocalcemia, dovuta ad un latente ipoparatiroidismo, può essere il fattore di rischio primario nello sviluppo di questo tipo di fratture (47). Quindi, secondo Franceschetti e collaboratori, un'adeguata valutazione clinica e metabolica potrebbe prevenire lo sviluppo di fratture atipiche in pazienti trattati con bifosfonati (48).

#### d. Clinica e Diagnosi

Le fratture atipiche, prima che si verifichi la frattura completa del femore, presentano una clinica subdola e aspecifica. Il paziente, infatti, può lamentare un dolore o un fastidio lieve a livello dell'inguine o della coscia o addirittura essere completamente asintomatico. A seguito di un'accurata anamnesi può emergere la presenza di dolore aspecifico alla coscia antecedente alla visita che aumenta con il carico senza che sia associato ad un particolare evento traumatico (49). Per questo motivo spesso il dolore è presente da parecchi mesi prima della frattura senza che il paziente lo abbia mai sottoposto all'attenzione di un medico. In molti casi inoltre il dolore può mimare quadri clinici diversi come una lombosciatalgia sviando la corretta e tempestiva diagnosi, che invece viene fatta solo quando il paziente si frattura (50).

Nei pazienti che presentano i fattori di rischio per l'insorgenza di fratture atipiche come l'uso prolungato dei bifosfonati (51), è necessaria un'attenta valutazione sia radiografica che bioumorale in caso di comparsa di dolori aspecifici agli arti inferiori; nel momento in cui si verifica la frattura completa, parallelamente al trattamento chirurgico di questa, è necessario sempre eseguire un approfondimento ematochimico e strumentale. E' appropriato effettuare, tra gli esami ematochimici, tutti quelli di primo livello per osteoporosi ovvero l'esame emocromocitometrico completo, VES, protidemia, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale e creatinemia associati a quelli di secondo livello tra cui vitamina D e paratormone.

La diagnosi di “frattura atipica completa” rimane in ogni caso radiografica e segue i dettami della ASBMR Task Force.

Nel caso invece di “prefrattura”, l’anamnesi ricopre un ruolo di fondamentale importanza e deve essere finalizzata a ricercare la presenza dei fattori di rischio descritti in precedenza. In questi casi è sempre indicato lo studio radiografico del femore bilaterale teso alla ricerca dell’eventuale presenza venga rilevato è indicata l’esecuzione di esami strumentali di II livello quali la RM e la scintigrafia.

In particolare la RM può evidenziare la presenza di una linea di frattura intracorticale con possibile associazione di edema o iperemia ossea o midollare. La scintigrafia, ove presente la frattura, evidenzierà un’area d’iper captazione riferita ad un’alterazione del metabolismo osseo. Questo può essere utile per evidenziare l’eventuale associazione di alterazioni ossee in altre sedi prima fra tutte l’osteonecrosi del mascellare.

Un ulteriore utile approfondimento può essere la SPECT-TC che, associando immagini TC con quelle scintigrafiche, consente uno studio più mirato a livello del sito di interesse.

Può essere infine eseguito anche un esame TC, che viene però riservato ai casi in cui non sia possibile eseguire una RM (6)

Durante il percorso clinico – diagnostico di una frattura atipica può essere utile eseguire anche una Rx del rachide dorso lombare in antero-posteriore e latero-laterale per escludere eventuali fratture vertebrali associate, evento molto frequente in caso di pazienti in trattamento con cortisonici (52) e quindi permettere un inquadramento diagnostico completo del paziente.

#### e. Trattamento

Dopo aver confermato la diagnosi di **frattura atipica completa** il trattamento prevede uno specifico protocollo che includa necessariamente sia il trattamento chirurgico che medico (53). Le linee guida di trattamento ad oggi sono quelle raccomandate dalla ASBMR Task Force, (6) ovvero:

- l'immediata sospensione dell'assunzione dei farmaci antiriassorbitivi
- un'idonea supplementazione di calcio e vitamina D
- l'eventuale somministrazione di farmaci anabolici quali il teriparatide
- la diagnosi di eventuali patologie del metabolismo osseo associate attraverso esami di laboratorio (dosaggio del calcio sierico, 25-OH Vit. D, PTH, TSH, markers del turn-over osseo e calciuria nelle 24 ore).

La sospensione dei farmaci antiriassorbitivi è sempre indicata anche se purtroppo non può avere un effetto immediato a causa dell' "effetto coda" del farmaco in questione dovuta al legame del bifosfonato con la matrice ossea (54). In particolare è stimato che la "coda terapeutica" dell'alendronato sia di 1.2 anni, mentre quella del risedronato di 6 mesi, in quanto presentano una differente capacità di legame all'osso (55;56).

Secondo uno studio di Dell e coll. (57), l'incidenza di fratture atipiche, nel femore controlaterale di pazienti ancora in trattamento con bifosfonati tre anni dopo la frattura atipica iniziale, era del 53,9%; al contrario, nei pazienti che avevano interrotto i

bifosfonati subito dopo la frattura, era del 19,3%, e in quelli che li avevano interrotti entro un anno l'incidenza risultava del 34,4%.

E' sempre necessario correggere l'ipovitaminosi D (58), normalizzare il bilancio calcio-fosforo (59) e intraprendere una terapia con farmaci osteoinduttori. Il farmaco di scelta in questo caso è il teriparatide, che, secondo recenti studi, stimola l'attività anabolica a livello dell'osso, precedentemente rallentata dall'effetto dei bifosfonati (60;61). Nel caso in cui siano presenti controindicazioni per la somministrazione di teriparatide, è possibile utilizzare il ranelato di stronzio.

Nei pazienti con frattura atipica completa ed incompleta trova indicazione anche la magnetoterapia, terapia fisica, che presenta un effetto anabolico sull'osso: infatti i campi elettromagnetici stimolano la sintesi di proteoglicani ed aumentano l'espressione di fattori di crescita (TGF $\beta$  e IGF-1) (62).

Il trattamento chirurgico prevede la stabilizzazione della frattura preferibilmente con inchiodamento endomidollare. Parallelamente è necessario indagare un'eventuale bilateralità della lesione con esame radiografico e/o RMN.

Si preferisce l'inchiodamento endomidollare alla fissazione della frattura con placca e viti poiché la riparazione con l'inchiodamento avviene per callogenesi encondrale, cosa non possibile nel caso della fissazione con placca e viti. Uno studio, infatti, dimostra che i bifosfonati non interferiscono con la prima fase della guarigione della frattura o con la formazione del callo proliferativo ma rallentano il rimodellamento della calcificazione del callo cartilagineo in osso maturo (53,76).

Nel caso di frattura incompleta radiograficamente visibile, sia essa controlaterale alla frattura atipica che isolata, le indicazioni di trattamento tengono in considerazione anche la presenza o meno di dolore.

Il trattamento può spaziare da una stabilizzazione preventiva del femore con inchiodamento endomidollare oppure un trattamento conservativo proscrivendo il carico sull'arto interessato. Il trattamento medico suddetto è sempre necessario associarlo poiché alcuni Autori ritengono che il rischio di evoluzione in frattura completa sia molto alto (63;64;65). Il fallimento del trattamento conservativo rimane comunque alto (66) per cui deve essere sempre eseguito un attento follow-up clinico-radiografico; nei casi in cui non vi siano segni di consolidazione e/o remissione della sintomatologia dolorosa è indicato il trattamento chirurgico di stabilizzazione della lesione.

Nel caso invece di dolore aspecifico di coscia in assenza di alterazioni radiograficamente evidenti, in pazienti in terapia con Bifosfonati, soprattutto se da lungo periodo, è indicata l'esecuzione di una RMN; ove siano presenti alterazioni compatibili con una prefrattura, sono consigliate le stesse linee di trattamento delle fratture incomplete.

Per completezza, infine, è opportuno sottolineare che le fratture atipiche, seppur correttamente inquadrare e trattate sia dal punto di vista medico che chirurgico esitano più frequentemente in pseudoartrosi delle "tipiche diafisarie" (67). Questo avviene verosimilmente per il rallentamento dei fisiologici processi di callogenesi indotti dal



prolungato uso dei bifosfonati, rallentamento che è alla base dell'insorgenza stessa della frattura.

### **Capitolo 3: Materiali e Metodi**

Vengono descritti 8 casi di pazienti con fratture atipiche di femore giunte all'osservazione c/o la Clinica di Ortopedia e Traumatologia II dell'Università di Pisa in un arco di tempo di 4 anni, dal 2012 al 2016. Inoltre viene presentato un caso particolare di frattura periprotetica che presenta tutte le caratteristiche cliniche e strumentali delle fratture atipiche ma che secondo la classificazione dell'ASBMR non può essere denominata frattura atipica e che per questo sarà trattata in un capitolo a parte.

Tutti i pazienti erano di sesso femminile con età minima di 55 anni, età massima di 82 ed età media di 71 anni.

In nessun caso si è avuta frattura completa bilaterale, 7 sono state le fratture complete da trattare sia dal punto di vista chirurgico che medico e un caso è stato di pre-frattura ed è stato trattato solo incruentamente. Delle 7 fratture complete 2 hanno avuto un ispessimento al femore omolaterale prima del verificarsi della frattura, 3 non hanno mai avuto segni radiografici di pre-frattura e, sempre fra le 7 pazienti trattate chirurgicamente, 2 hanno avuto un ispessimento al femore controlaterale.

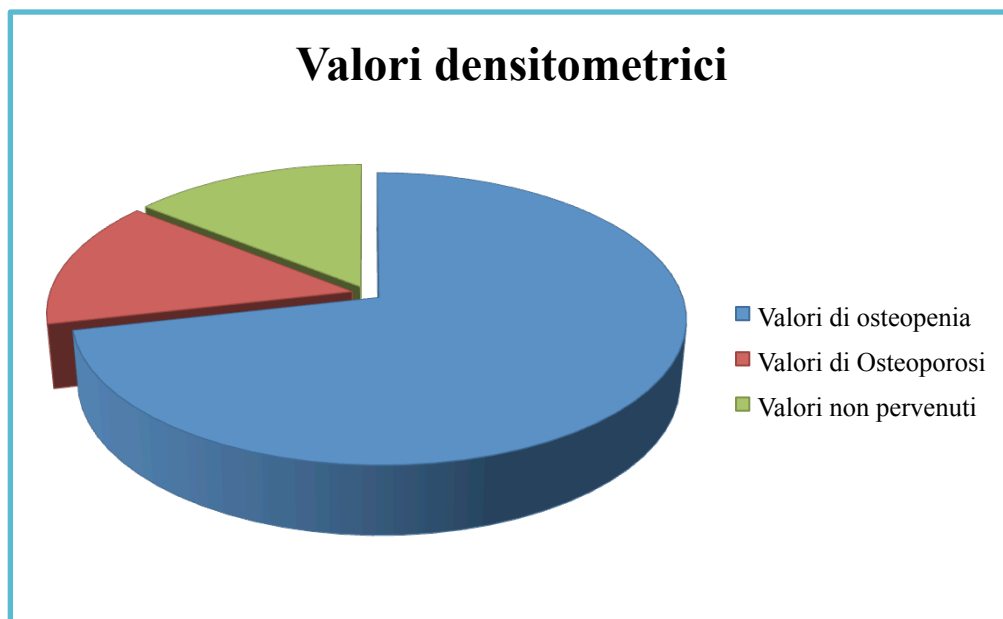
Il caso di pre-frattura, che non è mai andato incontro ad intervento chirurgico, era bilaterale.

Sono state indagate anche le terapie farmacologiche delle pazienti, ponendo particolare attenzione a quelle che potessero essere fattori di rischio per frattura atipica come terapia con bifosfonati (BF), con inibitori di pompa protonica (IPP) e con cortisone. Una sola paziente era in terapia con IPP, più specificatamente con Pantoprazolo, mentre le altre 7 non facevano IPP; 7 pazienti non erano in terapia con cortisonici, solo una faceva Metilprednisolone da circa 41 anni a causa di un LES diagnosticato all'età di 37 anni. Per quanto riguarda l'uso di Bifosfonati è emerso che solo 2 pazienti non erano in terapia con questi farmaci mentre 6 pazienti si e fra queste 3 assumevano Alendronato, 1 Risedronato, 1 Ibandronato e 1 Zoledronato. Il tempo minimo di terapia con bifosfonati al momento della frattura era di 3 anni, il tempo massimo di 10 anni e il tempo medio di 6 anni. (Tabella n. 4)

<b>Paziente</b>	<b>Tp IPP</b>	<b>Tp cortisonici</b>	<b>Tp con bifosfonati</b>
1	No	No	SI
2	Si	Si	SI
3	No	No	SI
4	No	No	SI
5	No	No	No
6	No	No	SI
7	No	No	SI
8	No	No	No

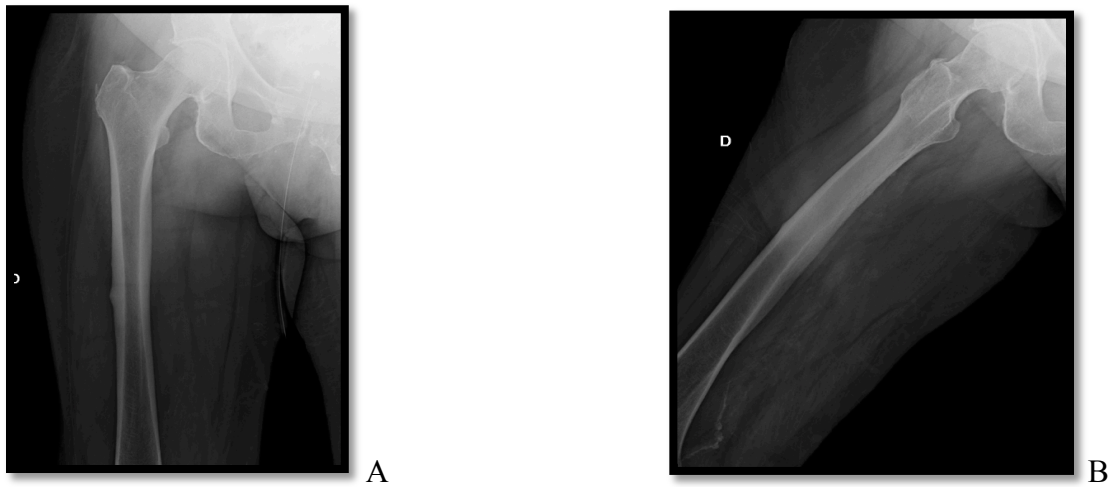
**Tabella n. 4:** Tabella riassuntiva delle terapie assunte dalle pazienti al momento della frattura atipica di femore.

Alle pazienti è stato richiesto anche un **approfondimento densitometrico** al femore e alla colonna: 5 avevano valori compatibili con Osteopenia, una aveva valori di Osteoporosi e una non ci ha comunicato i valori dell'esame in quanto residente all'estero. (Figura n. 2)



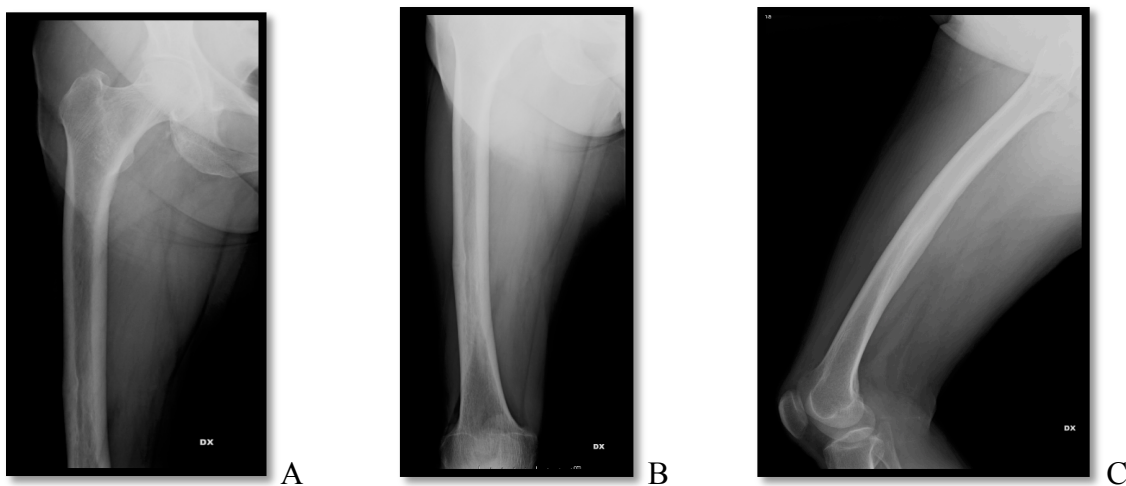
*Figura n. 2: rappresentazione grafica di valori densitometrici delle pazienti.*

Durante il ricovero oppure in occasione dei controlli ambulatoriali è stata eseguita la **radiografia del femore controlaterale** alla frattura in 7 pazienti poiché una non si è presentata in maniera regolare ai controlli consigliati: 4 non avevano alcun tipo di alterazione radiografica, 2 mostravano un ispessimento corticale e la presenza di Spike (Figura n. 3)

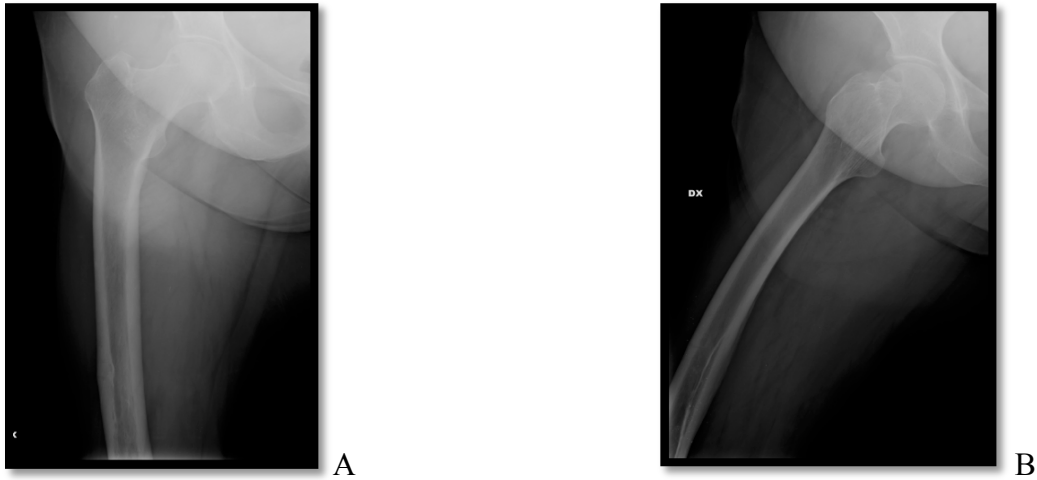


**Figura n. 3:** presenza di ispessimento corticale e spike al femore controlaterale di una paziente.

Una paziente mostrava solo un ispessimento corticale a livello medio - diafisario (Figura n. 4) e dopo due anni da questa radiografia si evidenziava la presenza di una pre-frattura associata a comparsa di sintomatologia dolorosa per la quale è stata sottoposta ad inchiodamento endomidollare preventivo. (Figura n. 5)



**Figura n. 4:** Ispessimento corticale a livello medio-diafisario.



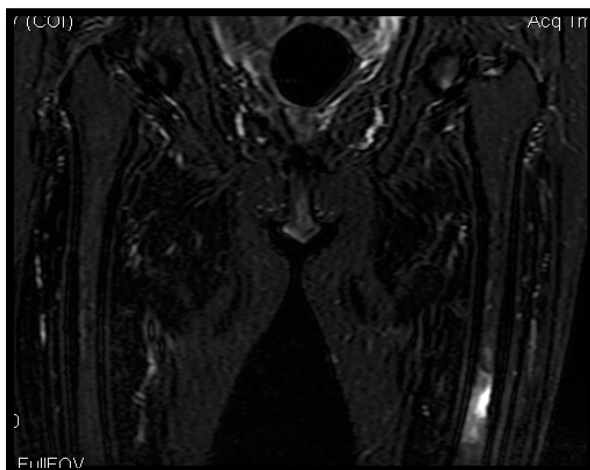
*Figura n. 5: Presenza di prefrattura associata a sintomatologia dolorosa. Immagini radiografiche a 2 anni dalle radiografie precedenti.*

Per confermare la diagnosi e come approfondimento diagnostico sono state eseguite ulteriori indagini strumentali: 5 pazienti hanno eseguito una **scintigrafia** che in 4 casi mostrava segni di ipercaptazione a livello femorale e in un altro caso ipercaptazione anche in altre sedi scheletriche tra cui vertebre, coste, articolazione scapolo omerale e sacroiliaca della stessa paziente.

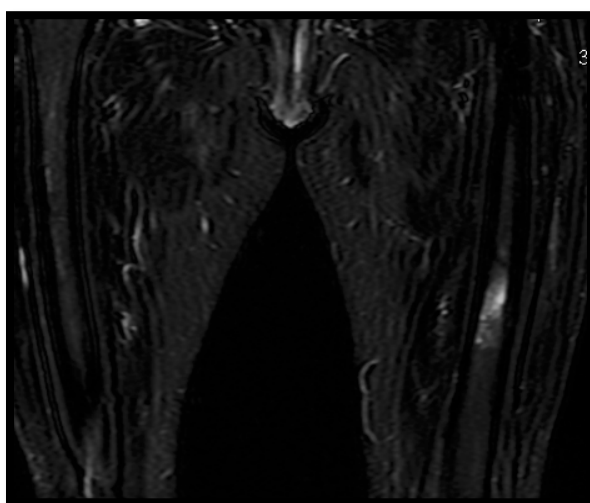
La paziente che si è presentata alla Nostra osservazione per il persistere del dolore dopo due anni dal primo intervento di sintesi su atipica già diagnosticata è stata sottoposta ad esame **Tc** che ha confermato la diagnosi di pseudoartrosi per cui la paziente è stata sottoposta ad intervento di rimozione dei mezzi di sintesi e nuova sintesi della frattura con chiodo endomidollare di maggiori dimensioni.

Una paziente è stata sottoposta ad esame **Spect-Tc** che mostrava un aumento di captazione a livello dell'osso mascellare, dell'omero destro, di alcune vertebre oltre che del femore interessato.

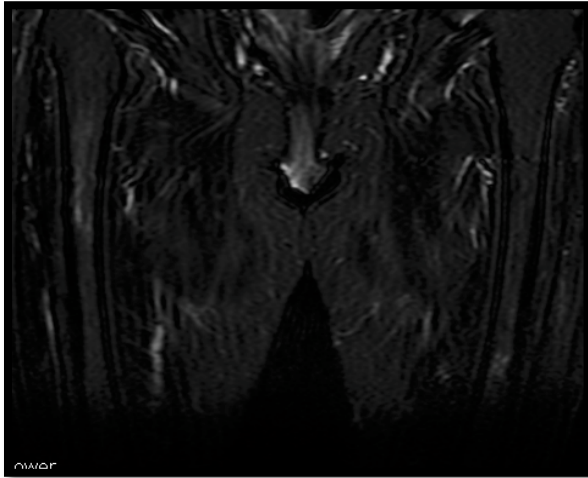
Inoltre 4 pazienti sono state sottoposte ad approfondimento con **RM**: in tutti i casi si evidenziava la presenza di segnale edematoso a livello del sito di frattura o prefrattura; nella paziente che non è mai stata sottoposta ad intervento chirurgico sono state effettuate 3 RM fra Giugno 2015 e Settembre 2015 per monitorare la progressione della malattia. (Figura n. 6)



A (RM del Giugno 2015)



B (RM del Luglio 2015)



C (RM del Settembre 2015)

*Figura n. 6 A, B, C: miglioramento spontaneo progressivo del quadro di RM e comparsa e progressione della malattia al femore controlaterale.*

**Al momento della frattura** tutte le pazienti sono state trattate sia dal punto di vista chirurgico che medico: 7 pazienti sono state sottoposte ad inchiodamento endomidollare della frattura e dimesse con l'indicazione di astensione assoluta dal carico sull'arto operato; fra queste una non è stata operata c/o la II Clinica Ortopedica di Pisa ma ha ricevuto le stesse indicazioni.

A tutte le pazienti al momento della **dimissione** sono stati prescritti gli **esami ematici** di I livello per la valutazione del metabolismo osseo e Vitamina D e PTH che fanno parte degli esami di II livello. Gli stessi esami sono stati valutati al momento del primo controllo post operatorio quindi dopo circa un mese dalla frattura. Durante tale mese tutte le pazienti eseguivano supplementazione con Calcio e Vitamina D 25000 UI una fl ogni 2 sett. I valori risultanti sono quelli espressi in Tabella n.5.



Paziente	Calcio	Fosforo	Vit. D	PTH	Creatinina	Proteinemia	ALP
1	9,8	3,3	22	57,2	0,60	5,7	124
2	7,4	2,7	41,8	42,8	0,40	5,8	142
3	9,3	3,6	31,0	38,4	0,81	6,1	184
4	9,0	3,4	44,3	35,8	0,76	6,2	170
5	8,3	3,1	32,3	37,6	0,60	5,7	70
6	9,7	3,3	44,4	16	1,17	5,9	50
7	8,5	3,2			0,65	6,0	29
8	9,2	3,7	31,1	37,6	0,83	5,9	99

**Tabella n. 5:** *Valori ematici delle pazienti al I controllo post operatorio effettuato dopo circa un mese dalla frattura.*

Non sono riportati i valori ematici di Fosforo, Vitamina D e PTH di una paziente (la numero 7): poiché ha eseguito c/o la Clinica Ortopedica II solamente l'intervento in urgenza in quanto si trovava in vacanza e dopo l'intervento è rientrata nella nazione di appartenenza (Australia) uscendo quindi dal follow-up.

Al momento della dimissione quindi a tutte le pazienti era consigliata la sospensione immediata della terapia con bifosfonati oltre all'integrazione con calcio e vitamina D. In un caso è stato consigliato anche un ciclo di magnetoterapia. La paziente che non è stata operata ha ricevuto le stesse indicazioni delle altre ovvero astensione assoluta dal carico

e integrazione con calcio e vitamina D; la paziente è stata monitorata con risonanze magnetiche ripetute a distanza di circa un mese una dall'altra. Non ha eseguito la terapia prescritta per motivi personali ed è uscita dal follow-up.

Al momento del **primo controllo ambulatoriale** solamente una paziente aveva valori ematici espressivi di Ipvitaminosi D, mentre le altre 4 avevano valori sufficienti di Vitamina D. Bisogna tenere presente che tutte le pazienti al momento della prima visita ambulatoriale avevano già eseguito almeno un mese di terapia integrativa con 25 OH Vit. D e che quindi probabilmente i loro valori al momento della frattura erano inferiori. Nessuna paziente aveva alterazione dei valori del PTH; 3 pazienti avevano una situazione d'ipocalcemia e nessuna d'ipercalcemia.

Il primo controllo ambulatoriale post operatorio è avvenuto sempre dopo un mese: fra le pazienti operate 2 hanno eseguito il controllo c/o l'ospedale dove erano residenti, mentre 5 lo hanno eseguito c/o i Nostri ambulatori. A tutte le pazienti giunte alla Nostra osservazione, è stato consigliato un carico parziale progressivamente crescente fino ad un carico totale. A 3 pazienti inoltre è stata consigliata implementazione della Vitamina D in base ai valori degli esami ematici e ciclo di magnetoterapia; ad altre 3 pazienti oltre alle indicazioni precedenti è stato consigliato anche di iniziare terapia con Teriparatide. Non abbiamo informazioni sulla terapia eseguita dalla paziente uscita dallo studio poiché residente all'estero.

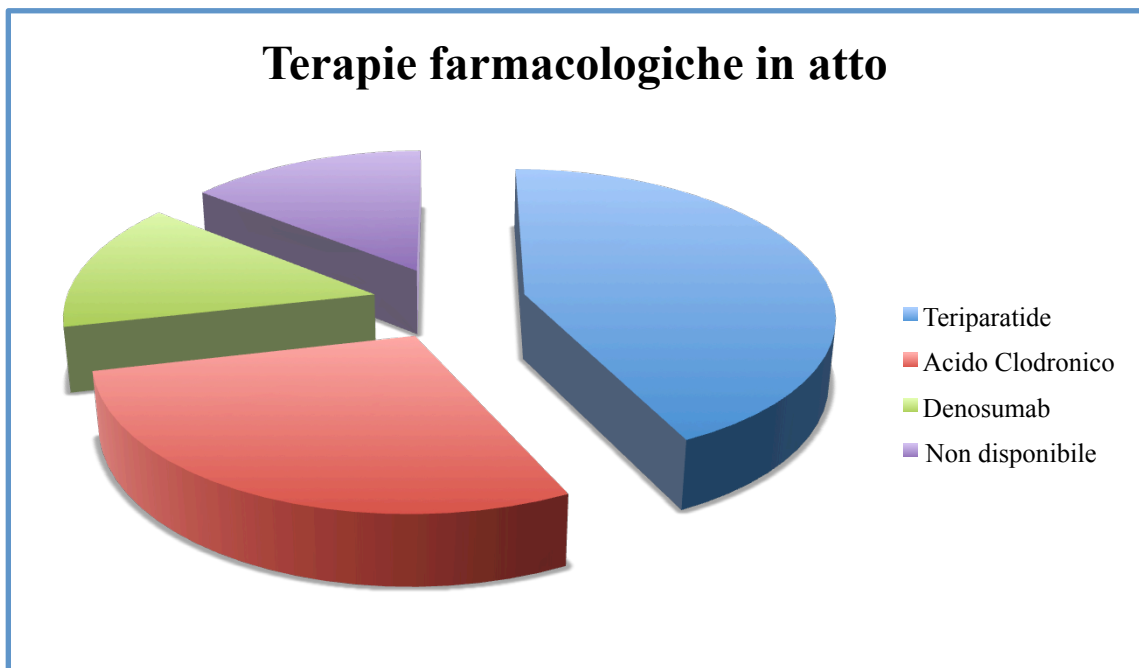
Fra le 6 pazienti rimaste alla Nostra osservazione tutte hanno effettuato **controlli ambulatoriali cadenzati**: 2 pazienti hanno completato il ciclo di Teriparatide (2 anni) e in seguito una ha iniziato terapia farmacologica con Denosumab e l'altra ha iniziato terapia con Ranelato di Stronzio al quale si è dimostrata intollerante e quindi la Nostra scelta terapeutica è ricaduta sull'Acido Clodronico con il quale la paziente è tutt'ora in trattamento.

Una paziente dopo aver effettuato 17 mesi di trattamento con Teriparatide è stata costretta ad interromperlo per una diagnosi di sospetto Carcinoma a Cellule Squamose; dopo aver effettuato tutte le indagini del caso ha portato a termine i 7 mesi di terapia con Teriparatide rimasti a sua disposizione. Al termine di questi è stata intrapresa, dopo alcuni mesi in cui la paziente non ha effettuato terapia in quanto non si è presentata ai controlli ambulatoriali, terapia con Acido Clodronico che la paziente sta tuttora effettuando.

Tre pazienti sono tutt'ora in corso di trattamento con Teriparatide; a una paziente, affetta da pre-frattura dolente, che aveva già eseguito 18 mesi di terapia con Teriparatide per frattura atipica completa bilaterale, sono stati prescritti ulteriori 6 mesi di Teriparatide, come da consulenza reumatologica, per raggiungere il massimo di possibilità di turnover osseo ottimale per eseguire un inchiodamento endomidollare nel femore con pre-frattura dolente.

La seconda paziente è tuttora in terapia con Teriparatide senza aver ancora completato il ciclo completo, mentre la terza paziente, dopo un periodo in cui non si è presentata per

motivi personali ai controlli ambulatoriali prestabiliti, è in trattamento con teriparatide da circa 6 mesi. (Figura n. 7)



*Figura n. 7: rappresentazione grafica delle terapie farmacologiche attualmente in atto fra le pazienti trattate chirurgicamente. La paziente con valori non disponibili è la paziente residente all'estero.*

Nella Nostra casistica sono presenti 3 **casì di pre-frattura** di cui 2 associati a frattura completa controlaterale e un caso in cui la pre-frattura era bilaterale.

In un caso è stato praticato solo trattamento medico e monitoraggio in quanto asintomatico; nel secondo caso per la presenza di dolore sono stati effettuati esami strumentali (risonanza e Tc) che evidenziavano sottile linea fratturativa a livello dell'ispessimento con edema osseo ed è stato praticato trattamento chirurgico con

inchioldamento endomidollare. (Figura n. 8) Nel terzo caso è stato prescritto trattamento conservativo per pre-frattura bilaterale che la paziente non ha eseguito per motivi personali.



*Figura n. 8 A e B: Inchioldamento endomidollare pre-frattura.*

Il trattamento conservativo prevedeva astensione dal carico sull'arto interessato, integrazione con Calcio e Vitamina D e la sospensione immediata di bifosfonati.

Il **follow-up** si è avvalso di: valutazione clinica della presenza di dolore, controlli radiografici ed eventuale risonanza magnetica o scintigrafia al persistere del dolore.

Le **complicanze** che si sono verificate sono state:

- Insorgenza in 3 pazienti di nuove fratture a diversa localizzazione in corso di trattamento fra cui una a livello di una vertebra lombare, una a livello di una

vertebra dorsale e al polso e una a livello dello stesso femore a seguito di rimozione dei mezzi di sintesi.

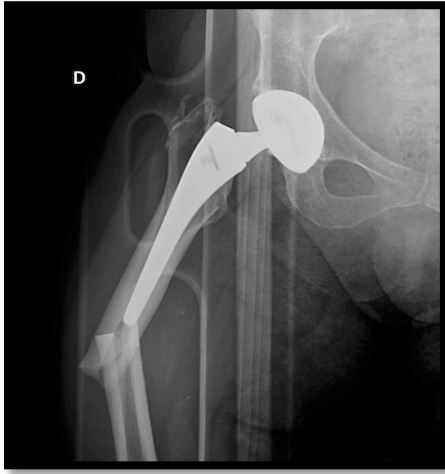
- 1 paziente era giunta alla nostra osservazione con quadro di pseudoartrosi su atipica trattata con chiodo in altra sede per cui è stata sottoposta ad intervento chirurgico di rimozione dei mezzi di sintesi e nuovo inchiodamento midollare con un chiodo di maggiori dimensioni per dare maggiore stabilità alla frattura. Dopo due anni le radiografie mostravano guarigione della frattura ma la paziente lamentava intolleranza al mezzo di sintesi che, per questo motivo, veniva rimosso. A distanza di 3 mesi dalla rimozione si verificava una nuova rifrattura trattata con ulteriore intervento di sintesi con chiodo.

## Capitolo 4: “Atipica periprotetica”

Essendo il capitolo delle fratture atipiche un capitolo “nuovo” ed in continua evoluzione, nonostante la definizione della ASBMR Task Force escluda la frattura atipica in caso di fratture periprotetiche, ad oggi sempre più frequentemente viene ipotizzato un possibile ruolo dei Bifosfonati nell’insorgenza di dolore periprotetico in impianti protesici ben posizionati ed integrati (thigh pain), nonché all’insorgenza di fratture periprotetiche o limitrofe a mezzi di sintesi impiantati per precedenti fratture di femore. (15,16) Si tratta ad oggi solo di case report in cui, le caratteristiche radiografiche e l’assunzione di farmaci antiriassorbitivi nei pazienti interessati, pone quantomeno un fondato dubbio sul ruolo di questi farmaci nell’insorgenza di suddette problematiche.

Alla Nostra Osservazione è giunta una donna di 77 anni, con in anamnesi polimialgia reumatica, che nel 2002 è stata ricoverata c/o la Clinica Ortopedica II per frattura di femore destro da fragilità trattata con protesi anca e a seguito di questo evento ha iniziato terapia con Bifosfonati (Alendronato). La paziente era in terapia con cortisone dal 2014.

Nel luglio 2014 a seguito di caduta dalla propria altezza si è procurata una frattura sottoprotetica di femore destro. (Figura n. 9)



**Figura. n. 9:** *Frattura sottoprotetica. A dx: frattura in trazione trans-condiloidea*

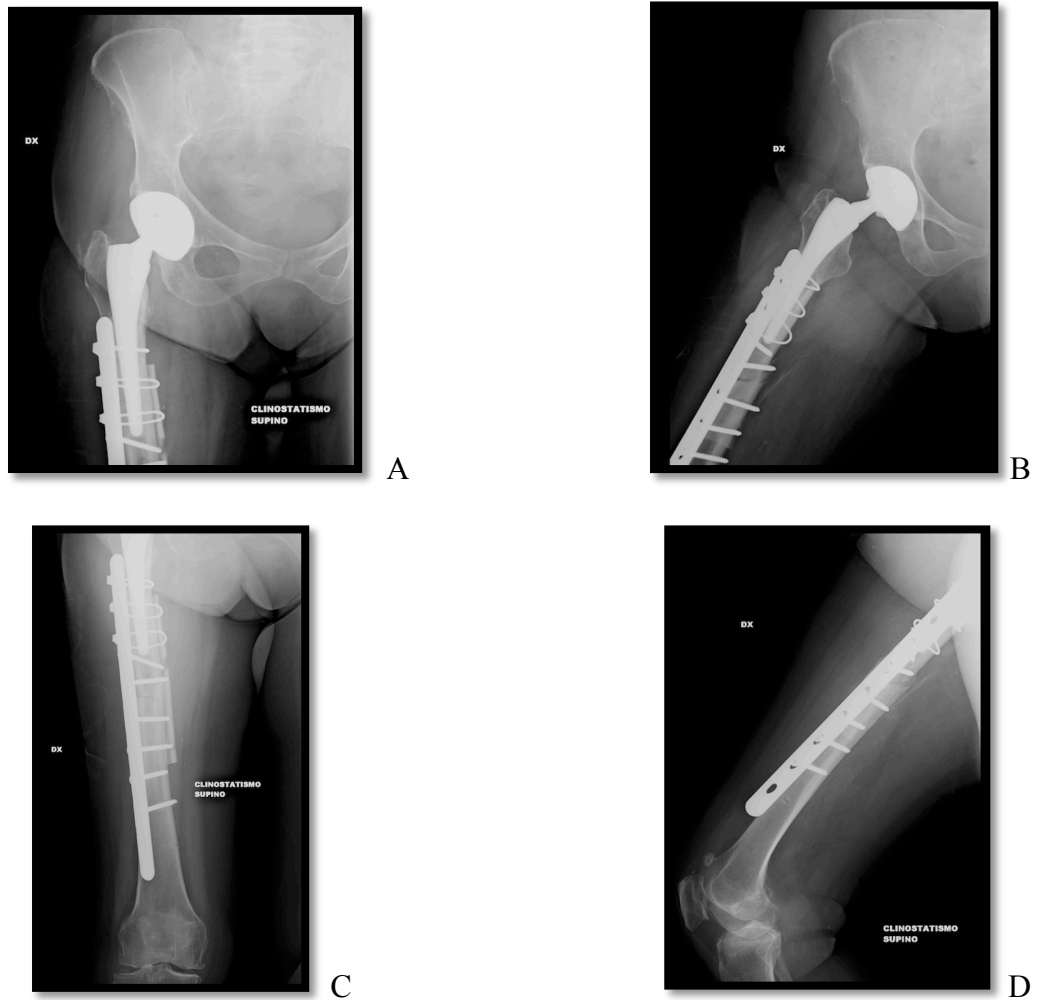
La protesi appariva ben posizionata, così da poter escludere la presenza di effetto punta, e ben integrata in assenza di segni di mobilizzazione. La frattura è stata trattata con placca, innesto osseo e cerchiaggi, scarico per un mese poi carico parziale progressivo con bastoni.

Notando la presenza di un ispessimento della corticale laterale a livello della frattura è stato eseguito un esame istologico intraoperatorio nel sospetto di frattura atipica confermata poi da suddetta analisi. Per questo motivo è stata sospesa da subito la terapia con Bifosfonati e prescritta integrazione con Calcio, Vitamina D; sono state date indicazioni di scarico per un mese dell'arto inferiore destro seguito da carico parziale progressivo con bastoni.

Al primo controllo ambulatoriale, (Figura n. 10) con il risultato dell'esame istologico intraoperatorio che confermava la diagnosi di frattura atipica e presa visione degli esami ematici (Ca 9,1 mg/dL; P 4,5 mg/dL, Vit. D 8,8 ng/mL; PTH 37,5 pg/mL; ALP 151



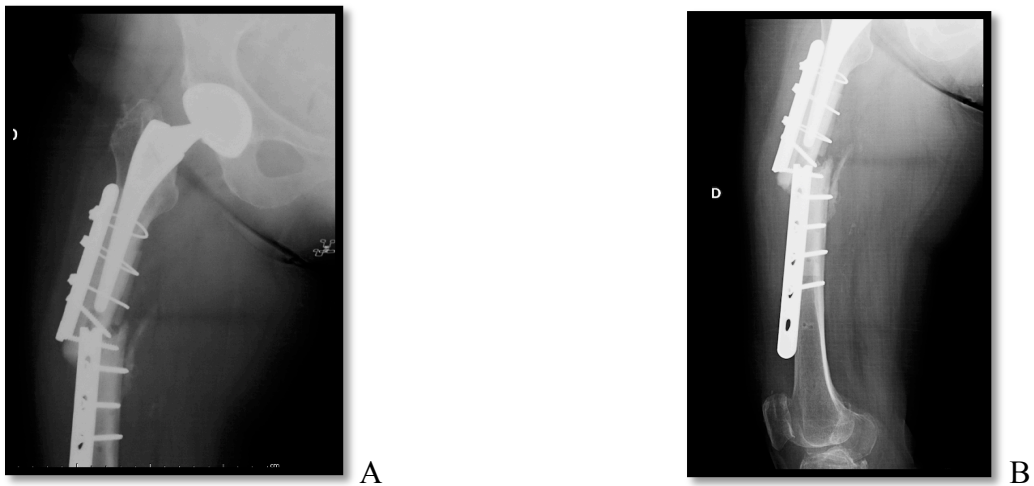
UI/L; creatinina 0,53 mg/dL e proteinemia 6,5g/dL) veniva prescritta terapia con teriparatide.



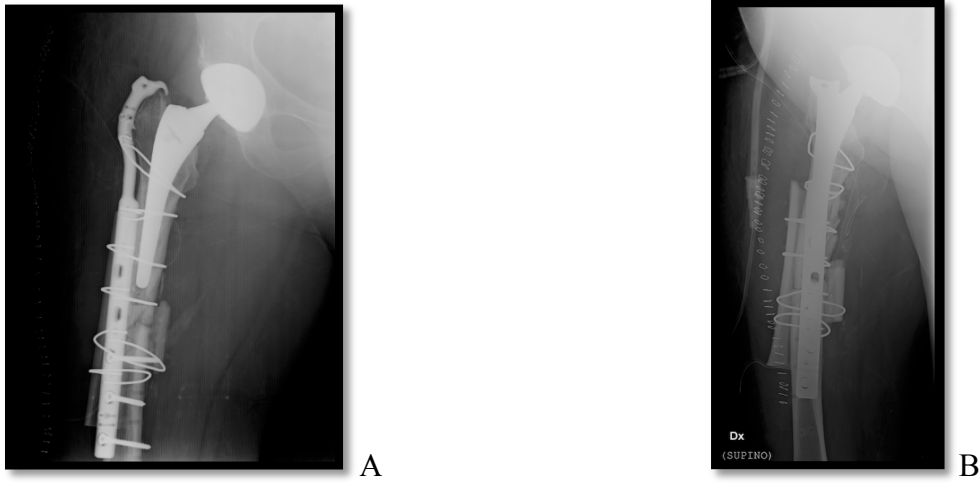
*Figura n. 10 A, B, C e D: Controllo radiografico della frattura dopo un mese dall'intervento. Fig. A, B porzione prossimale dell'impianto. Fig. C, D porzione distale dell'impianto.*

L'indagine radiografica e scintigrafica del femore controlaterale non mostravano lesioni ossee compatibili con pre-fratture.

Per motivi personali la paziente non aveva iniziato subito la terapia con Teriparatide e nell'ottobre 2014 è tornata alla nostra osservazione per la presenza di dolore alla coscia destra. Alle radiografie del femore destro è emersa la presenza di una ri-frattura spontanea dello stesso femore con rottura dei mezzi di sintesi (Figura n. 11); per questo è stata sottoposta ad un nuovo intervento di rimozione della placca e dei cerchiaggi, cruentazione della regione di frattura dove la componente ossea appariva sclerotica con corticali ispessite, e riduzione e sintesi con nuova placca, viti, cerchiaggi e stecca d'osso mediale e laterale in corrispondenza della frattura (Figura n 12); la paziente veniva quindi dimessa con indicazioni di scarico per un mese. La paziente ha inoltre iniziato la terapia con Teriparatide assieme alla magnetoterapia.



**Figura n. 11:** Rottura dei mezzi di sintesi con rifrattura di femore dopo 3 mesi dal primo intervento.



**Figura n. 12:** Rx a seguito dell'intervento di rimozione della placca e dei cerchiaggi, cruentazione della regione di frattura e riduzione e sintesi con nuova placca, viti, cerchiaggi e stecca d'osso mediale e laterale.

I controlli radiografici successivi hanno mostrato la presenza di una buona evoluzione del callo osseo.

Dopo circa 3 mesi dall'ultimo intervento la paziente lamentava lombalgia per cui fu sottoposta ad indagine radiografica che mostrava frattura vertebrale di D11, D12 e L3 confermate da approfondimento con RM.

Al controllo clinico e radiografico effettuato dopo 6 mesi dall'intervento la deambulazione della paziente avveniva con carico libero e in assenza di dolore.

Attualmente la deambulazione avviene liberamente, con carico totale senza ausili e con una buona articolazione delle articolazioni coxofemorali. (Figura n. 13)



A



B

*Figura n. 13: Controllo radiografico a 16 mesi dall'ultimo intervento.*

## Capitolo 5 : Risultati

Il follow up medio, escludendo una paziente che è uscita subito dallo studio poiché residente all'estero, è stato di 19,28 mesi, con minimo di 4 e massimo di 35 mesi.

Su 8 pazienti 7 sono state sottoposte ad intervento chirurgico e il metodo di fissazione è stato in tutti i casi l'inchiodamento endomidollare. Delle 3 pazienti con prefrattura, 2 sono state trattate incruentamente mentre una è stata trattata chirurgicamente con inchiodamento endomidollare preventivo poiché presentava dolore e edema alla RM.

Al 100% delle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico è stato proscritto il carico sull'arto operato per un mese, indicato carico parziale nel mese successivo e carico totale dopo 2 mesi dall'intervento.

Su 7 pazienti con fratture complete 6 sono guarite clinicamente e radiograficamente in tempo medio di 4 mesi (minimo 2 mesi e massimo 6 mesi); una paziente radiograficamente guarita, una volta sottoposta a rimozione dei mezzi di sintesi, si è rifratturata. Sottoposta nuovamente a intervento è guarita radiograficamente ma clinicamente presenta ancora dolore a 10 mesi dall'ultimo intervento.

Le 3 pazienti con pre-frattura hanno avuto diversa evoluzione: la prima dopo un anno dalla diagnosi presentava ancora le alterazioni radiografiche anche se non ha mai avuto dolore; la seconda, sottoposta ad inchiodamento preventivo, a 6 mesi era radiograficamente guarita mentre clinicamente presentava ancora dolore. Da

sottolineare che questa paziente è la stessa che contro-lateralmente ha sviluppato prima una pseudoartrosi a seguito di inchiodamento e successivamente una rifrattura alla rimozione del chiodo avvenuta dopo la guarigione radiografica. La terza paziente, con prefrazione bilaterale, è uscita dallo studio dopo 4 mesi; in quella data presentava comunque ancora dolore bilaterale con riduzione spontanea dell'edema visibile in RMN a livello della prima prefrazione ma insorgenza di nuovo edema al femore controlaterale.

In un solo caso si è verificato ritardo dell'healing della frattura, raggiungendo comunque la guarigione completa della frattura seppur in tempi maggiori rispetto ai canonici.

Non abbiamo riscontrato pseudoartrosi, tranne nel caso trattato in altra sede e giunto alla Nostra osservazione già in pseudoartrosi e rifratturatosi alla rimozione del mezzo di sintesi.

Nel caso della frattura periprotetica con le caratteristiche radiografiche e istologiche di atipica, si è verificata la rifrattura con rottura dei mezzi di sintesi a 2 mesi dall'intervento. La paziente, sottoposta a nuovo intervento di riduzione e sintesi con placca, viti ed innesto osseo bilaterale, è giunta a guarigione clinica e radiografica della frattura con scomparsa della sintomatologia dolorosa a 9 mesi.

A tutte le pazienti trattate chirurgicamente è stata prescritta magnetoterapia.

## Capitolo 6: Discussione

Le fratture atipiche di femore interessano prevalentemente le femmine di origine Asiatica (68), colpiscono una fascia di età più giovane rispetto alle fratture da fragilità (69) e sono frequentemente associate con l'assunzione di bifosfonati (70).

L'ASBMR, che nel 2010 aveva incluso fra i criteri minori l'associazione delle fratture atipiche con l'uso di farmaci come i bifosfonati, gli inibitori di pompa protonica e i cortisonici, nella revisione del 2013 ha eliminato questo criterio poiché non si è stabilito un rapporto preciso fra l'assunzione di Bifosfonati e l'incidenza di fratture atipiche. (71) Inoltre non è ben stabilito neppure il rapporto fra l'incidenza di queste fratture e la durata del trattamento con bifosfonati; sempre la Task Force dell'ASBMR riporta un'incidenza di 2 casi su 100000 all'anno dopo 2 anni di trattamento con BF e un incremento a 78 su 100000 casi all'anno dopo 8 anni di trattamento con BF (70). Questi dati ci indicano che l'incidenza delle fratture atipiche è molto bassa nella popolazione generale, ma che incrementa con il numero di anni di trattamento con bifosfonati.

In uno studio di Giusti et al. del 2011, l'incidenza di fratture atipiche era la stessa in pazienti trattati con bifosfonati e in quelli non trattati (72). Questo studio dimostra che c'è una debole evidenza per un'associazione fra l'uso di bifosfonati e le fratture atipiche.

Hyodo K et coll. invece riportarono una stretta correlazione fra il turn over osseo gravemente soppresso dall'uso prolungato di bifosfonati e le fratture atipiche. Inoltre evidenziarono anche la correlazione fra la terapia con glucocorticoidi che colpisce negativamente la densità e la qualità ossea esitando in fratture (87).

Inoltre le fratture atipiche sono state riportate anche in pazienti trattati con Denosumab (73).

Le fratture atipiche sono una patologia subdola poiché si presentano con sintomi prodromici aspecifici come il dolore di coscia nel 63-70% dei casi (74), una cruralgia nel 50% (75) o altri sintomi che possono entrare in diagnosi differenziale con le più comuni malattie.

Dalla revisione della Letteratura è emerso che le fratture atipiche sono spesso bilaterali: Lo JC et coll. in uno studio del 2012 dimostrarono che nel 40% dei casi queste fratture si presentano bilateralmente (68); Unnantunama A. et coll. nel 2013 confermarono gli studi di LO JC. dimostrando che possono essere bilaterali nel 28-44,2% (76).

Le fratture atipiche sono caratterizzate da una maggiore incidenza di ritardi di consolidazione (74) sia per le fratture complete che incomplete, sia per le fratture trattate cruentamente che incruentamente.

Le fratture atipiche di solito hanno tempi di guarigione più lunghi rispetto alle normali fratture femorali, guariscono nel 98% dei casi dopo circa 8,3 mesi (82). Alcuni case



report descrivono ritardi di consolidazione delle fratture successivamente trattati con ranelato di stronzio e con teriparatide.

Gustafsson A. et coll. in uno studio del 2016 dimostrano che i ritardi di consolidazione sono più spesso presenti nei pazienti con fratture incomplete (cracks) supportati dalla biopsia ossea e dall'esame istologico che mostrano maggior materiale necrotico all'interno dei crack. Gli Autori ipotizzano che le forze prodotte sui tessuti molli a livello dei crack durante la normale deambulazione superi il limite per la neoformazione ossea e quindi inibisce l'healing della frattura. (77)

Miyakoshi N. et coll. in uno studio analizzano i tempi di guarigione delle fratture atipiche complete ed incomplete trattate e non con teriparatide. Dallo studio emerge che i tempi di guarigione e l'incidenza di ritardi di consolidazione o pseudoartrosi delle fratture complete ed incomplete trattate e non con teriparatide sono paragonabili. Invece analizzando solo le fratture atipiche trattate chirurgicamente, quindi solo le fratture complete, emerge che il tempo di consolidazione delle fratture è significativamente migliore nel gruppo trattato con teriparatide, mentre fra le fratture incomplete trattate conservativamente non ci sono differenze significative fra le pazienti trattate e non trattate con teriparatide. (78)

Un altro studio di Bogdan Y. Et coll. effettuato nel 2016 su 179 pazienti trattate chirurgicamente dimostra che nel 12% dei casi le pazienti sono state sottoposte a intervento di revisione chirurgica dopo circa 11 mesi. Escludendo i casi di revisione il tempo medio di guarigione della frattura è stato di 5,2 mesi. Per i casi sottoposti ad intervento di revisione la guarigione è avvenuta 10,2 mesi dopo l'intervento (79).

Risulta difficile definire la reale incidenza delle fratture atipiche associate ai bifosfonati: infatti i dati che si trovano in Letteratura sono estrapolati da studi retrospettivi e non esiste un codice diagnostico ICD-9 identificativo di tali fratture.

I dati sull'incidenza delle fratture atipiche inoltre si riferiscono a tutte le fratture di femore, senza distinzione di sede, includendo sia le fratture mediali che le fratture laterali, che le sottotrocanteriche e diafisarie. L'incidenza così calcolata risulta essere dello 0,4%. Prendendo in considerazione solo le fratture identificabili come atipiche per la loro localizzazione, la percentuale di incidenza sale al 5% (80).

Clout A et coll. in uno studio condotto su 175 pazienti con più di 50 anni dimostrò che le fratture atipiche di femore erano circa la metà di tutte le fratture della diafisi femorale. Recentemente l'incidenza delle fratture atipiche secondo l'Autore è rallentata per il minor uso dei bifosfonati negli anni precedenti.

In letteratura non esistono ancora linee guida riconosciute universalmente per quanto riguarda il management delle fratture atipiche incomplete. Alcuni Autori propendono per il trattamento incruento, altri per quello chirurgico pre-frattura.

Anas S. et coll. hanno proposto uno studio con lo scopo di definire la miglior gestione delle fratture atipiche incomplete sintomatiche ed associate a bifosfonati. Dallo studio è emerso che il punto cruciale per la gestione di queste pre-fratture è definire la presenza o meno della linea di radiolucenza alla radiografia femorale. L'esistenza di questa linea può supportare la decisione di trattare il paziente in modo conservativo o di sottoporlo

ad intervento chirurgico profilattico. Gli Autori trattano in modo conservativo, cioè con astensione dal carico e terapia con teriparatide, le pazienti senza segni radiografici di pre-frattura e in modo cruento le pazienti con rx positiva per pre-frattura. Fra le pazienti sottoposte a chirurgia alcune avevano effettuato trattamento con teriparatide per 3 mesi prima di sottoporsi all'intervento mentre altre no (84).

Anche da uno studio di Koh et coll. è emerso che i pazienti che mostravano la presenza della linea di radiolucenza progredivano verso una frattura completa, mentre quelli senza la linea di radiolucenza e trattati con terapia conservativa non avevano questa progressione. È stato osservato che la presenza di segni radiografici associato al dolore di coscia erano segni predittori per la propagazione della frattura (85).

Secondo Terazona-Santabalbina FJ. et coll. il trattamento conservativo con teriparatide può accelerare il processo di guarigione delle fratture e quindi può essere una strada per la prevenzione delle fratture complete in pazienti sintomatici sottoposti a trattamento a lungo termine con bifosfonati (86).

Un'attenzione particolare bisogna porla alle così dette fratture atipiche peri-protesiche in pazienti trattati a lungo termine con bifosfonati.

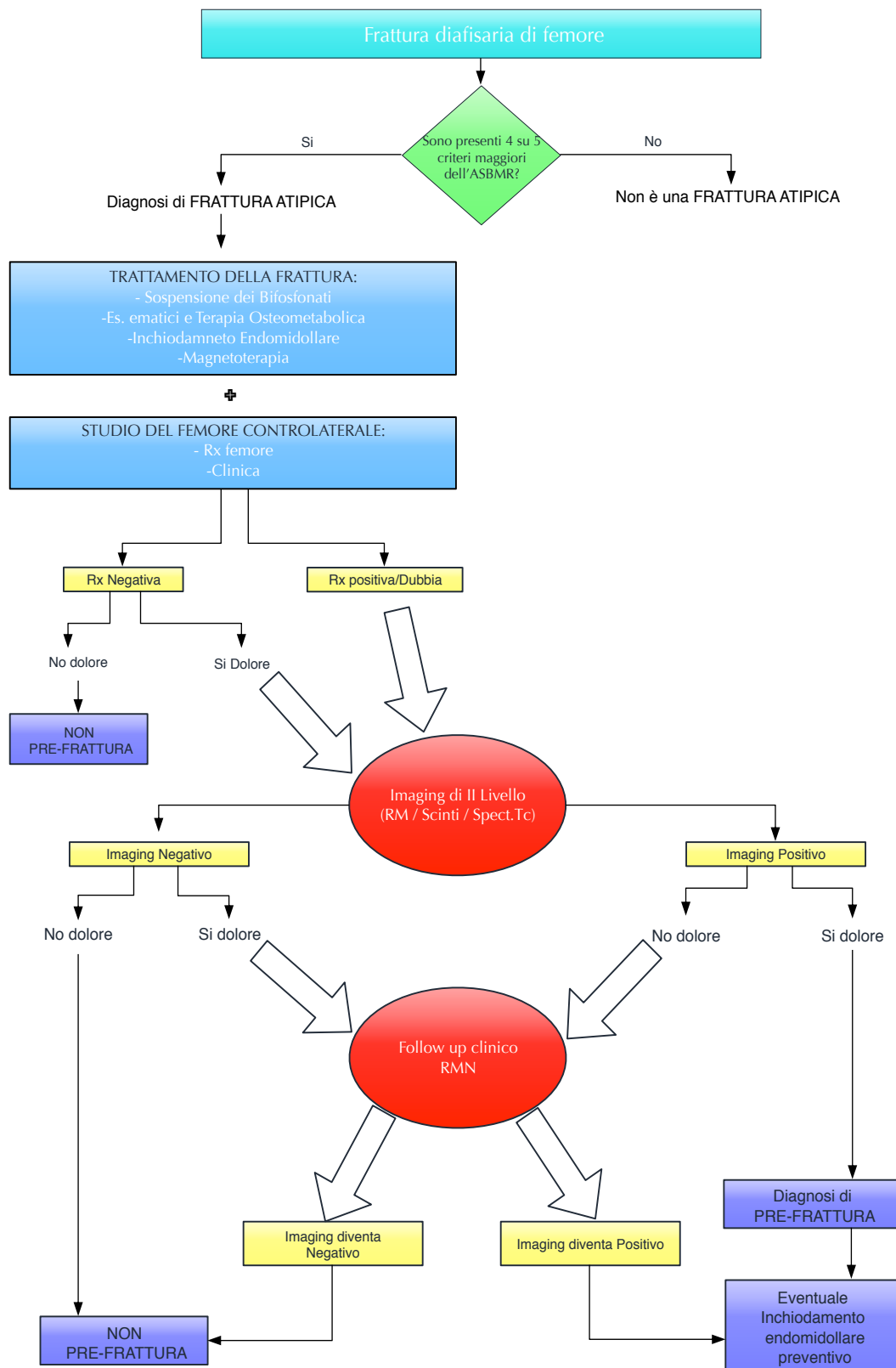
Robinson Jde D. et al. prendendo in esame pazienti trattati per più di 10 anni con bifosfonati ha dimostrato che le fratture atipiche peri-protesiche sono in realtà un sottogruppo delle fratture peri-protesiche che mostrano le caratteristiche delle fratture atipiche. Come tali, queste fratture pongono seri cambiamenti diagnostici e di gestione tra i chirurghi dedicati alla traumatologia e all'artroplastica (88).

Presso la II Clinica di Ortopedia e Traumatologia di Pisa grazie all'esame istologico intraoperatorio di una frattura periprotetica gli Autori hanno dimostrato che queste fratture possono avere le caratteristiche delle fratture atipiche: "osso corticale costituito da multiple fratture, del diametro medio di 160 micron, nel cui contesto presenza di materiale amorfo acellulato e bordato da cavità di riassorbimento con numerosi osteoclasti". (89)

La presenza di questo tipo di fratture cambierà la definizione di fratture atipiche che al momento esclude le fratture peri-protetiche. Ad ogni modo le fratture peri-protetiche indotte dall'uso prolungato di bifosfonati devono entrare in diagnosi differenziale con il dolore di coscia a seguito di una artroplastica quando essa appare ben posizionata e non mobilizzata (90).

Non esiste ancora un algoritmo diagnostico terapeutico per il management di queste fratture accettato universalmente da tutti gli Autori e supportato da evidenze cliniche e strumentali.

A questo proposito e sulla base della Letteratura che negli ultimi anni si è dimostrata sempre più attenta a questo problema, gli Autori hanno voluto evidenziare l'algoritmo diagnostico-terapeutico utilizzato per il management di queste fratture c/o la Clinica di Ortopedia e Traumatologia II dell'Università di Pisa.



## Capitolo 7: Conclusioni

Le fratture atipiche sono fratture difficili, con tempi di guarigione più lunghi rispetto alle fratture femorali tipiche e con una maggiore percentuale di pseudoartrosi.

Riconoscere queste fratture è fondamentale per porre una corretta diagnosi ed intraprendere un adeguato trattamento; per la loro guarigione è sicuramente necessario un trattamento combinato, chirurgico e medico.

Spesso si parla dell'associazione tra fratture atipiche e l'uso dei bifosfonati, ma non bisogna dimenticare la loro comprovata efficacia nella prevenzione e nella diminuzione del rischio fratturativo della popolazione. Quindi, seppur con un'attenta valutazione, bisogna ritenere sicuro e utile l'uso dei bifosfonati.

Ad oggi, e alla luce delle ultime evidenze cliniche, bisogna domandarsi se i bifosfonati possono avere un ruolo nello sviluppo delle fratture atipiche peri-protesiche.

## Bibliografia

1. Giusti A. *Le fratture femorali (subtrocanteriche e diafisarie) atipiche*, GIBIS (gruppo italiano per lo studio dei bifosfonati), 2012.
2. Gradi MK, Watson JT, Cannada LK, *Treatment of femoral fracture non union after long-term bisphosphonate*. Orthopedics, 2012.
3. American College of Rheumatology, *Reccomendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Arthritis Rheum., 2001.
4. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM, *Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate*. N Engl J Med, 2008.
5. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al; American Society for Bone and Mineral Research, *Atypical sub-trochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 2010.
6. E. Shane, D. Burr et al. *Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research*, JBMR, 2014.
7. Wang Z, Bhattacharyya T, *Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007*. J

- Bone Miner Res, 2011.
8. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM et al, *Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics*. Osteoporos Int., 2010.
  9. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R, *Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study*. J Bone Miner Res., 2009.
  - 10.A. Giusti, NA Hamdy et al. *Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a color study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features*. Bone, 2011.
  - 11.V. Bottai, S. Giannotti et coll., *Atypical femoral fractures: retrospective radiological study of 319 femoral fractures and presentation of clinical cases*. Osteoporos Int. 2014.
  - 12.Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P, *Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft*. N Engl J Med 2011
  - 13.Girgis CM, Sher D, Seibel MJ, *Atypical femoral fractures and bisphosphonate use*. N Engl J Med, 2010.
  - 14.R. Dell, D.Green et al. *A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009*. ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada. 2010
  - 15.AS. Neviasser, JM. Lenart et al. *Low energy femoral shaft fractures associated with alendronate use*. J Orthop Trauma. 2008.



16. CM Girgis, D. Sher et al. *Atypical femoral fractures and bisphosphonate use*. N Engl J Med. 2010.
17. BA Lenart, AS Neviaser et al. *Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study*. Osteoporos Int., 2009.
18. Girgis CM, Seibel MJ, *Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures*. Med J Aust, 2011.
19. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM et al., *Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features*. Bone, 2011.
20. LY Park-wyllie, MM Mamdani et al. *Bisphosphonate use and risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women*. JAMA. 2011.
21. Scilcher J, Aspenger P. *Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate*. Acta Orthop. 2009.
22. Saito M, Marumo K, *Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus*. Osteoporos Int., 2010.
23. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI et al., *Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone*. Bone, 2001.

24. Ahlman MA, Rissing MS, Gordon L, *Evolution of bisphosphonate-related atypical fracture retrospectively observed with DXA scanning*. J Bone Miner Res. 2012.
25. Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB, *Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate*. Bone 2006.
26. Allen MR, Burr DB, *Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment*. J Bone Miner Res 2007.
27. Vashishth D., *Advanced glycation end-products and bone fractures*. IBMS BoneKEy, 2007.
28. Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME et al., *Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae*. Bone, 2006.
29. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D, *Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility*. Bone, 2007.
30. Donnelly E, Meredith DS, Gladnick BP et al., *Reduced matrix heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with proximal femoral fractures*. ASBMR 2010 Annual Meeting,

Toronto, Canada.

31. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B et al., *Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on longterm bisphosphonates: a bone biopsy study*. J Bone Miner Res, 2007.
32. MacDonald MM, Schindeler A, Little DG, *Bisphosphonate treatment and fracture repair*. IBMS BoneKEy 2007.
33. Saita Y et al., *Association between the fracture site and the mechanical axis of lower extremities in patients with atypical femoral fracture*. J Bone Miner Res. 2012.
34. Fournier P, Boissier S, Filleur S et al., *Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats*. Cancer Res, 2002.
35. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA, *Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review*. Semin Arthritis Rheum., 2006.
36. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A et al., *Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark*. J Autoimmun, 2007.
37. Gold DT, Bonnick SL, Amonkar MM et al., *Descriptive analysis of concomitant prescription medication patterns from 1999 to 2004 among US women receiving daily or weekly oral bisphosphonate therapy*. Gend

- Med, 2008.
38. Fardet L, Petersen I, Nazareth I., *Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years.* Rheumatology (Oxford), 2011.
  39. Girgis C, Sher D, Seibel M, *Atypical femoral fractures are associated with bisphosphonate use.* J Bone Miner Res, 2010.
  40. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al., *Effect of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension, FLEX9: a randomized trial.* JAMA, 2006.
  41. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM et al., *Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics.* Osteoporos Int, 2010.
  42. American College of Rheumatology, *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.* Arthritis Rheum, 2001.
  43. Somford MP, Draijer FW, Thomasen BJ, *Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate : clues to the mechanism of increased bone fragility.* J Bone Miner Res, 2009.
  44. Paola Franceschetti, Marta Bondanelli, Gaetano Caruso, Maria Rosaria Ambrosio, Vincenzo Lorusso, Maria Chiara Zatelli, Leo Massari, Ettore C degli Ubert, *Risk factors for development of atypical femoral fractures in*

- patients on long-term oral bisphosphonate therapy. Bone, 2013.*
45. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JA, Karlsson MK, *Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in post-menopausal women-a 34-year prospective study. Maturitas, 2013.*
46. Ettinger B, Burr DB, Ritchie RO. *Proposed pathogenesis for atypical femoral fractures: lessons from material research. Bone, 2013.*
47. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. *Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. Endocr Pract, 2006.*
48. Gunawardena I, Baxter M, Rasekh Y. *Bisphosphonate-related subtrochanteric femoral fractures. Am J Geriatr Pharmacother, 2011.*
49. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, Kyrö A, Böstman O. *Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. J Trauma, 1997.*
50. Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandewal S, Provus J, Ettinger B, et al. *Clinical correlates of atypical femoral fracture. Bone, 2012.*
51. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. *Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. J Orthop Trauma, 2008.*
52. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. *Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. J Clin Endocrinol Metab, 2008.*

53. Unnantuntana A. et al., *Atypical femoral fractures: what we know about them?* J Bone Joint Surg Am. 2013;
54. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al., *Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite.* Bone, 2006.
55. Cranney A, Wells G, William A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V et al., *Meta-analysis of alendronate for the treatment of post-menopausal women.* Endocr Rev, 2002.
56. Heaney RP, Holick MF. *Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient.* J Bone Miner Res, 2011.
57. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. *Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur.* J Bone Miner Res, 2012.
58. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruck N, Robinson V et al. *Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis.* Endocr Rev, 2002.
59. Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press, 2011.
60. Carvahlo NN et al., *Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and*

- teriparatide*. J Clin Endocrinol Metab, 2011.
61. Giannotti S, et al., *Atrophic femoral nonunion successfully treated with teriparatide*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2012.
62. Paolo Cabitza, Giuseppe Minea, Nicola Portinaro, Pietro Rondelli, Valerio Sansone, Cesare Verdoia, *Ortopedia*, 2012.
63. Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandelwal S, Provus J, Ettinger B, et al. *Clinical correlates of atypical femoral fracture*. Bone., 2012.
64. Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, Kleimeyer JP, Lane JM. *Atypical femoral fractures: what do we know about them?: AAOS Exhibit Selection*. J Bone Joint Surg Am., 2013.
65. Saleh A, Hegde VV, Potty AG, Schneider R, Cornell CN, Lane JM. *Management strategy for symptomatic bisphosphonate-associated incomplete atypical femoral fractures*, HSS J, 2012.
66. Nevasier As et al., *Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use*. J Orthop Trauma, 2008.
67. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, De Paola G, Ghilardi M, Guido, *Pseudoarthrosis in atypical femoral fracture: case report*. Osteoporosis Int, 2013.
68. Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandewal S, Provus J, Ettinger B, et al. *Clinical correlates of atypical femoral fracture*. Bone, 2012.
69. Kim D., *Factors associated with atypical femoral fracture*, Rheumatol Int.,

2016

70. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.* J Bone Miner Res., 2010.
71. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.* JAMA., 2006.
72. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. *Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features.* Bone, 2011.
73. Paparodis R, Buehring B, Pelley E, Binkley N. *A case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving denosumab.* Endocr Pract., 2013.
74. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. *Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies.* Bone, 2010.
75. Gun-I Im, *Effect of Teriparatide of Healing of Atypical Femoral Fracture: a systematic review.* JBM, 2015.



76. Prasarn ML, Ahn J, Helfet DL, Lane JM, Lorich DG. *Bisphosphonate-associated femur fractures have high complication rates with operative fixation*. Clin Orthop Relat Res, 2012.
77. Gustafsson A et coll. *Strains caused by daily loading might be responsible for delayed healing of an incomplete atypical femoral fracture*, Bone, 2016.
78. Miyakoshi N. et al. *Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide*, J Bone Miner Metab, 2015.
79. Bogdan Y. Et al., *Healing Time and Complications in Operatively Treated Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Use: A Multicenter Retrospective Cohort.*, J Orthop Trauma, 2016.
80. Bottai V., Giannotti S., Dell'osso G., De Paola G., Menconi A., Falossi F., Raffaetà G., Guido G. *Atypical femoral fractures: retrospective radiological study of 319 femoral fractures and presentation of clinical cases.*, Osteoporosis International, 2014.
81. Clout A. et al., *Trends in the incidence of atypical femoral fractures and bisphosphonate therapy*, J Orthop Surg (Hong Kong), 2016.
82. Egol KA, *Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate-associated*

- complete femur fractures treated with IM nails. Clin Orthop Relat Res, 2014.*
83. Negri et al. *Healing of subtrochanteric atypical fractures after strontium ranelate treatment. Clin Case Miner Bone Metabol., 2012.*
84. Anas S. et al., *Management strategy for symptomatic bisphosphonate-associated incomplete atypical femoral fractures. HSS J., 2012.*
85. Koh JS. Et al., *Femoral cortical stress lesions in long term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? J Orthop Trauma, 2010.*
86. Tarazona-Santallabina FJ. et al., *Bisphosphonate long-term treatment related bilateral subtrochanteric femoral fracture. Can teriparatide be useful?, Aging Clin Exp Res. 2013.*
87. Hyodo K. Et al., *Location of fractures and the characteristics of patients with atypical femoral fractures: analyses of 38 Japanese cases., J Bone Miner Metab, 2016.*
88. Robinson Jde D. et al., *Periprosthetic Atypical Femoral Fractures in Patients on Long-term Bisphosphonates: A Multicenter Retrospective Review., J Orthop trauma 2016.*
89. Schilcher J. Et al., *Histology of 8 atypical femoral fractures. Remodeling but no healing., Acta Orthopaedica., 2014.*
90. Cross M.B. et al., *A rare case of bisphosphonate-induced peri-prosthetic femoral fracture., The J of Bone and Joint Surgery, 2012.*